

Cited Reference 6

Japanese Patent Laid-Open (Kokai) No. 88420/1984 (or JP 59-88420)

(Open Date: May 22, 1984)

Japanese Patent Application No. 197752/1982

(Filing Date: November 12, 1982)

Applicant: Teisan Seiyaku Co., Ltd.

Title of Invention: Seamless Encapsulated Nifedipine Pharmaceutical

Disclosure A (Page 3, right upper column, lines 6 to 20)

"And also, it is possible to prepare a sustained release formulation by coating the obtained seamless capsule by an enteric coating agent. As the enteric coating agents, there are listed, for example, the following general enteric substances. Hydroxypropylmethyl cellulose, cellulose acetate phthalate, carboxyethylcellulose acetate, carboxyethylhydroxypropyl cellulose, carboxymethyl cellulose, carboxybuthylethyl cellulose, carboxypropylmethyl cellulose or the like."

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—88420

⑤ Int. Cl.³
A 61 K 9/48
// A 61 K 31/455

識別記号
ABS

庁内整理番号
7057—4C
7169—4C

⑬ 公開 昭和59年(1984)5月22日

発明の数 2
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑭ シームレスカプセル化ニフェジピン製剤

⑮ 特 願 昭57—197752

⑯ 出 願 昭57(1982)11月12日

⑰ 発 明 者 大江通介

日野市多摩平3—5—18

⑱ 発 明 者 伊藤述弘

所沢市上安松419—1

⑲ 出 願 人 帝三製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2—9

⑳ 代 理 人 弁理士 前田純博

明 細 書

1. 発明の名称

シームレスカプセル化ニフェジピン製剤

2. 特許請求の範囲

1. 内容物としてニフェジピンと油類を内包するシームレスカプセル化ニフェジピン製剤。
2. 油類が常温で液状のグリセリン脂肪酸エステルである、特許請求の範囲第1項記載のシームレスカプセル化ニフェジピン製剤。
3. シームレスカプセルが腸溶性物質でコーティングされている特許請求の範囲第1項記載のシームレスカプセル化ニフェジピン製剤。
4. 内容物としてニフェジピンと油類を内包するシームレスカプセルと、該シームレスカプセルに腸溶性物質をコーティングして得られた徐放性のシームレスカプセルとを含有する、持続性のシームレスカプセル化ニフェジピン製剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、カルシウム拮抗作用により血管を拡張させるニフェジピン製剤に関する。

ニフェジピン、4—(2'-ニトロフェニル)—2,6—ジメチル—3,5—ジカルボメトキシ—1,4—ジヒドロピリジン はきわめて強力なカルシウム拮抗薬であり、その優れた冠血管拡張作用により狭心症治療薬として広く使用されている。また、他の末梢血管平滑筋にも作用し、血圧降下作用を有し、抗高血圧剤としても使用されている。ニフェジピンは水に難溶性の薬物であり、そのため結晶性粉末をそのまま経口投与しても消化管からの吸収が悪い。

したがって、吸収を改善するために、ニフェジピンをポリエチレングリコール等に溶解しゼラチンカプセルに充填した軟カプセル剤が市販されている。しかし、従来の軟カプセル剤は、狭心症発作時の緊急時に飲み砕くことによつてニフェジピンが口腔粘膜から吸収されるという利点を有しているものの、1回の最少投与量が限定されており、そのため分割投与ができず、

各患者の症状に適した投与量に調節できないという欠点があつた。また、カプセル形状が大きいために、咽頭部に異和感があり、狭心症患者や高血圧症患者的多い老人には服用しにくいなどの不便さがあつた。

これまで、吸収性を損なう事なく分割投与可能な服用しやすいニフェジピン製剤について種々の手段が提案されてきた。例えば、ニフェジピンをポリビニルピロリドン等の高分子化合物中に単分子分散させた固溶体型細粒剤、あるいは、ニフェジピンと特定の可溶化基材から粉末コーティング造粒し、更に賦形剤を添加し打錠によつて得られる錠剤などがあるが、これらはいづれも口腔内で容易には噛むことができず、狭心症発作時の緊急時には適用しにくいという欠点がある。

本発明者等は、吸収性を損なう事なく、しかも分割投与が可能でかつ服用し易いニフェジピン製剤について鋭意研究の結果、本発明に到達した。

他の水溶性高分子を主体とした被膜材料で、直径が0.5～5mm、重量が0.1～100mgでほぼ球形に被膜包含した軟カプセルである。シームレスカプセルの被膜率(カプセル総重量に対する被膜材の重量%)は5～50%が適当である。かかるシームレスカプセルにおいて、ニフェジピンの溶剤であるポリエチレングリコールやグリセリン等を充填液に用いれば、これらが親水性や吸水性を有するが故に、被膜材料からの急激な脱水作用あるいは被膜材料との親和作用により、安定で均一な形状をしたシームレスカプセルを得る事ができない。ニフェジピンを本発明のごとき油類に溶解しシームレスカプセル化する事によつてはじめて、吸収性を損なう事なく、安定な球状のシームレスカプセル化ニフェジピン製剤を得ることができるのである。

本発明のシームレスカプセル化ニフェジピン製剤は、例えば、第1図に示した如き装置を用いて製造される。まず、ニフェジピンを溶解した油類(充填液)とグリセリン又はソルビトール

即ち、本発明は、内容物としてニフェジピンと油類を内包するシームレスカプセル化ニフェジピン製剤である。

本発明において、油類とは、油脂、脂質、ろう、精油、鉱油又はこれらの混合物で、ニフェジピンを溶解し、親水性や吸水性のないものを意味する。本発明においては、グリセリン脂肪酸エステルを主成分とする油脂が特に好ましい。かかる油脂としては、ゴマ油、トウモロコシ油、大豆油、ナタネ油、オリーブ油、ヤシ油、落花生油、硬化油等の植物油と、魚油、牛脂、豚脂、羊脂等の動物油があるが、常温で液状の植物油が好ましい。油脂は主としてグリセリンのトリ脂肪酸エステル(トリグリセライド)であるが、本発明においては、水酸基の1又は2個に低分子のアシル基が導入されたグリセリン脂肪酸エステルも好ましく使用できる。

本発明のシームレスカプセルとは、前記油類にニフェジピンを0.1～10重量%濃度に溶解して得られた溶液等の充填液を、ゼラチン又は

ルを可塑剤として含むゼラチン(被膜材料)の水溶液を、それぞれタンク1と2に仕込み、これらは恒温に保たれる。タンク1と2は2重ノズル³に連結されており、加温されたゼラチンの水溶液は外側のノズルから、また充填液は内側のノズルから同時に一定速度で流出し、2層からなる流出物は、冷却媒4中に放出される。ノズルの下方には環状の脈動装置5が付設されており、環の内側のスリットから冷却媒が間欠的に押し出され、この衝撃によつて環の中央を通る2層の液流が切断され、液滴となる。脈動装置としては、機械的にリングを動かし冷却媒の脈動を発生させるものでもよい。そして、液滴は冷却媒中を落下しながら、その表面張力のために、内部が充填液で外部がゼラチンの水溶液からなる2層の構造の球体となり、さらに下方に落下しながら冷却され、ゼラチンの水溶液はゲル化する。かくして成型されたシームレスカプセルを循環する冷却媒とともに取り出し口6から流出させ、傾斜筒7によつてこれを冷却媒と

分離し、ついでカプセルを適当な方法で乾燥して製品とする。なお、8は脈動をつくり出すための断続器、9は冷却コイル、10はポンプ、11は圧搾タンク、12は圧力バルブをあらわしている。本発明のシームレスカプセル化ニフェジピン製剤を製造するための装置は、上記の装置に限られるものでないことは言うまでもない。

このようにして得られるシームレスカプセル化ニフェジピン製剤の利点は、吸収性を損なう事なく、しかも嚥み付きが容易又は口腔内で被膜材料が容易に溶解しうる点にあり、しかも小さな球形なので分割投与ができ服用しやすいという利点もあり、医療上極めて有用性の高い製剤である。更に別の重要な利点は、シームレスカプセル化によりカプセルの縫ぎ目がなくなるが故にカプセル被膜の厚みを薄くする事ができ、また、二重ノズル式の合理的な生産方式のため被膜材料のロスを少なくする事ができ、したがって製造原価の安い製剤を提供しうる点である。

腸溶性コーティングを行なつたものを行なわないものを適当な割合、例えば6～8部：4～2部で混合すると、ニフェジピンの持続性の製剤とすることもできる。

以下、実施例を挙げ本発明を具体的に説明する。

実施例 1

ニフェジピン粉末5gを精製アセチル化モノグリセライド（商品名マイバセット9-40T、イーストマンケミカル社製）49.5gに溶解し、カプセルに充填する充填液を調整した。また、低粘度ゼラチン200gとソルビトール66gを精製水380gに分散し、80℃で1時間攪拌しながらゼラチン及びソルビトールを精製水に溶解した。引き続き加熱しながら自然脱泡し、カプセルの被膜を形成するニゼラチン水溶液を調整した。そして、第1国の二重ノズル式のシームレスカプセル製造機を用いて、粒径2.5mm、重量9.6mgの球状のシームレスカプセル剤を得

本発明においては、ニフェジピンの光感受性を防止し、その取扱ひ上の安全性を高めるために、適当な遮光剤、例えば、タール系色素黄色5号や二酸化チタンをゼラチン等の被膜材料中に添加混合してもよい。

また、得られたシームレスカプセルの被膜に、腸溶性のコーティングを行なつて徐放性の製剤とすることも可能である。腸溶性コーティング剤としては、一般の腸溶性物質があげられる。例えば、ハイドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセートフタレート、カルボキシエチルセルロースアセート、カルボキシエチルヒドロキシプロピルセルロースアセート、カルボキシメチルセルロース、カルボキシブチルエチルセルロース、カルボキシプロピルメチルセルロース等のカルボキシルキルセルロース誘導体、あるいは（メタ）アクリル酸と（メタ）アクリル酸エステルとからなる、遊離カルボキシル基を有する多塩基性ビニル重合体があげられる。

た。このシームレスカプセル剤は6.2mgの充填液を含み、ニフェジピン含量は1重量%であつた（0.062mgのニフェジピンを含む）。

このシームレスカプセル剤は、口腔内で約10秒以内にカプセル被膜が破れ内容物が流出した。

実施例 2

ニフェジピン粉末2.5gをトリカブリン酸グリセライド（ヤシ油の主成分）（商品名ミグリオール812、ミツバ製薬製）49.75gに溶解し、シームレスカプセルに充填する充填液を調整した。ついで、実施例1と同じ方法でゼラチン水溶液を調整し、実施例1と同じ方法でカプセル化し、粒径2.5mm、重量9.7mgのシームレスカプセル剤を得た。このシームレスカプセル剤は6.3mgの充填液を含み、ニフェジピン含量は0.5重量%であつた。

このシームレスカプセル剤は、口腔内で約10秒以内にカプセル被膜が破れ内容物が流出

した。

比較例 1

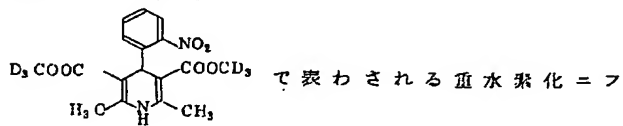
ニフェジピン粉末 1.8 g を、ポリエチレングリコール 400 の 260 g 及びグリセリン 26 g の混合物に溶解し、シームレスカプセルに充填する充填液を調整した。

ついで、実施例 1 と同じ方法でセラチン水溶液を調整し、実施例 1 と同じ方法で二重ノズル式カプセル製造機にかけたが、球状のシームレスカプセル剤を安定に得る事はできなかった。

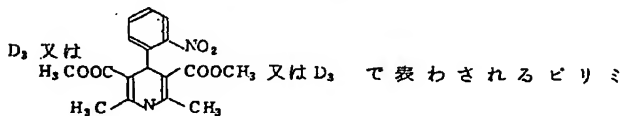
実施例 3

実施例 1 で得られた、ニフェジピン含有アセチル化モノグリセライド液を内包するシームレスカプセル剤に、コーティングパンを用いて腸溶性コーティングを行なった。腸溶性コーティング液組成は、オイドラギッド L-100-55 (ロームファーマ社製) 5 重量部、アセチル化モノグリセライド (商品名マイバセット 9-40T, イー

なお、血中濃度の測定は、血清 1 ml に、内部標準として構造式



100 ng を添加し、塩酸性下、亜硝酸ナトリウムで酸化して構造式



にし、次いで、これにベンゼンを加え振とう抽出後、減圧濃縮し、ガスクロマトグラフマスペクトルによるマスフラグメント法にて行なった。

第 1 表から明らかな如く、実施例 1 及び 2 で得られたシームレスカプセル剤は、市販カプセル剤と最高血中濃度及び最高血中濃度到達時間もほぼ同じであつた。

また、腸溶性コーティングをほどこした製剤を含む配合剤では、持続性が認められた。

トマンケミカル社製) 0.5 重量部、軽質無水クイ酸 0.05 部、イソプロピルアルコール 47.5 部及び塩化メチレン 47.5 部である。

この腸溶性コーティングを行なったシームレスカプセル剤 (粒径 2.6 mm, 重量 10.7 mg) を、日本薬局方記載の崩壊試験を実施した結果、腸溶性製剤として適合するものであつた。

実施例 4

実施例 1 及び 2 で得られたシームレスカプセル剤と市販軟カプセル剤 (商品名モデラートカプセル) とのバイオアベイラビリティを比較するため、健康成人にそれぞれニフェジピン量で 1.0 mg を投与して血中濃度を測定した。また、実施例 1 のシームレスカプセル剤 6 mg (ニフェジピン量) と、実施例 3 で得られた腸溶性コーティングを施したシームレスカプセル剤 14 mg (ニフェジピン量) とを配合したものを投与して、血中濃度を測定した。結果は第 1 表に示した通りであつた。

第 1 表

投与後の経過 時間 (hr)	対象	血清中のニフェジピンの平均濃度 (ng/ml)							
		0.5	1	2	4	6	8	10	12
実施例 1	4 名	1194	1100	621	308	161	138	—	—
市販製剤	4 名	1234	1140	493	298	132	105	—	—
実施例 2	2 名	1068	875	637	232	116	54	—	—
実施例 1 と実施例 3 との配合製剤	6 名	726	803	9755	7405	4040	2155	187	135

4. 図面の簡単な説明

第 1 図は、本発明のシームレスカプセルを製造するための装置の概略図である。1 は充填液のタンク、2 は被膜材料の水溶液のタンク、3 は二重ノズル、4 は冷却媒、5 は脈動装置、6 は取り出し口、7 は傾斜筒を示す。

特許出願人 帝三製薬株式会社

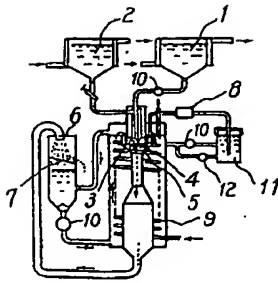
代理人 弁理士 前田 純 博



昭和57年12月13日

特許庁長官殿

第1図



1. 事件の表示

特願昭 57 - 197752 号

2. 発明の名称

シームレスカプセル化ニフェジピン製剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

東京都中央区日本橋本町2-9

帝三製薬株式会社

代表者 堀内 宗一郎

4. 代理人

東京都千代田区内幸町2丁目1番1号

(飯野ビル)

帝人株式会社内

(7726)弁理士 前田 純博

連絡先(506)4481

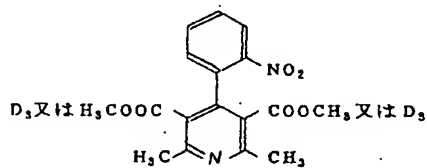


5. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

6. 補正の内容

- (1) 明細書の第9頁の下から第3行目に「第1図」とあるを、「第1図」と訂正する。
- (2) 同第13頁の第6行目(下から第11行目)の構造式を以下の如くに訂正する。



- (3) 同第13頁の第6～7行目(下から第11～10行目)に「ピリミジン」とあるを、「ピリジン」と訂正する

以上